

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.156.486

②① N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.38043

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 22 octobre 1971, à 15 h 9 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 22 du 1-8-1973.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 85/00.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

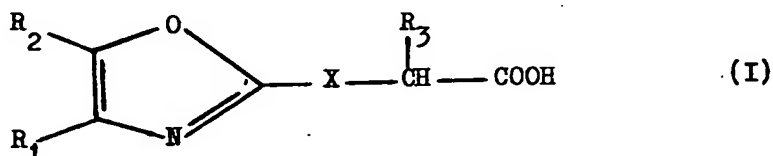
⑦④ Mandataire :

⑤④ Dérivés de l'oxazole, leurs sels et leurs esters, procédé de préparation et application à
titre de médicaments.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé MM. DERIBLE Pierre-Henri et TALIANI Laurent a pour objet de nouveaux dérivés de l'oxazole, ainsi que leurs sels métalliques, leurs sels d'addition avec les bases azotées et leurs esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone, lesdits dérivés étant caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :

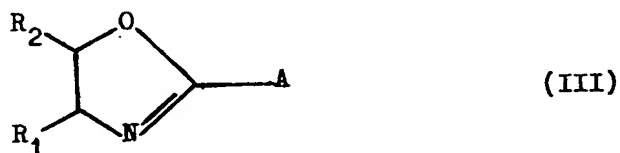


dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R₁ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical phényle ou bien un radical phényle substitué soit par un atome de fluor, de chlore ou de brome, soit par un radical alkoxy renfermant au plus 3 atomes de carbone, R₂ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle renfermant au plus 3 atomes de carbone ou bien un radical phényle ou bien un radical phényle substitué soit par un atome de fluor, de chlore ou de brome, soit par un radical alkoxy renfermant au plus 3 atomes de carbone, R₃ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle renfermant au plus 3 atomes de carbone.

L'invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I, procédé caractérisé en ce que l'on sode un produit de formule :

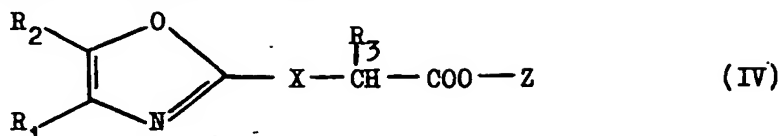


dans laquelle B représente un radical -OH ou un radical -SH, Z un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et R₃ a la signification déjà indiquée, puis en ce que l'on fait agir ledit produit sodé, avec un produit de formule :



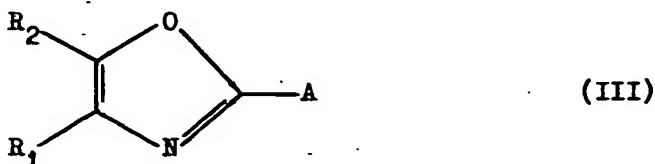
dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification déjà indiquée et A représente un atome de chlore, puis que l'on hydrolyse à l'aide d'un

hydroxyde alcalin le produit de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et Z ont la signification déjà indiquée, ainsi obtenu pour obtenir le produit de formule I.

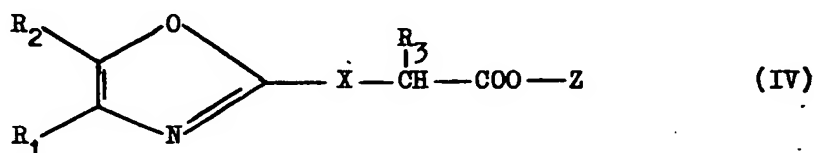
- 5 Selon une variante du procédé applicable à la préparation des produits de formule I dans laquelle X représente un atome de soufre, le procédé est caractérisé en ce que l'on sode un produit de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée et A représente un radical -SH , puis en ce que l'on fait agir ledit produit sodé, avec un produit de formule :



dans laquelle B représente un atome de chlore ou de brome, Z un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et R_3 a la 15 signification déjà indiquée, puisque l'on hydrolyse à l'aide d'un hydroxyde alcalin le produit de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et Z ont la signification déjà indiquée ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule I.

- 20 L'invention a aussi pour objet le procédé de préparation des sels métalliques et des sels d'addition avec les bases azotées des dérivés de formule I, procédé caractérisé en ce que l'on fait agir sur lesdits dérivés de formule I les bases minérales ou les bases azotées correspondantes.

- 25 L'invention a également pour objet le procédé de préparation des esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone des

dérivés de formule I, procédé caractérisé en ce que l'on fait agir sur lesdits dérivés un alcool renfermant au plus 4 atomes de carbone en présence d'un catalyseur acide.

Egalement selon l'invention, les esters des dérivés de formule I 5 peuvent être obtenus en isolant, lors de la préparation des dérivés de formule I, les esters de formule IV, décrits ci-dessus.

L'invention a de plus pour objet l'application à titre de médicaments et notamment de médicaments anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques, des dérivés de formule I, de leurs sels métalli- 10 ques, de leurs sels d'addition avec les bases azotées et de leurs esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment au moins un dérivé précité à titre de principe actif.

15 Dans la mise en oeuvre du procédé de préparation des dérivés de formule I, on opère de préférence comme suit :

- a) au début de l'opération, on sode par de l'éthylate de sodium ou par de l'hydrure de sodium, celui des deux produits de formule II ou III dans lequel A ou B représente un radical -OH ou un radical -SH;
- 20 b) lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule II dans laquelle B représente un radical -OH ou un radical -SH, on maintient de une température ambiante et/à dix heures, à une température comprise entre la température d'ébullition, le mélange du dérivé sodé du produit de formule II et du produit de formule III dans laquelle A représente un atome de chlore, 25 au sein d'un solvant organique tel que le diméthylformamide ou le toluène;
- c) lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule III dans laquelle A représente un radical -SH, on maintient de une à douze heures à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition, le mélange du dérivé sodé du produit de formule 30 III et du produit de formule II, dans laquelle B représente un atome de chlore ou de brome, au sein d'un solvant organique tel le diméthylformamide ou le toluène ;
- d) on hydrolyse le produit de formule IV à l'aide d'hydroxyde de sodium pour obtenir le produit de formule I. 35

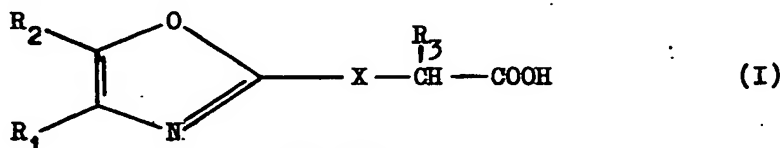
On peut avantageusement préparer les sels des dérivés de formule I en faisant réagir en proportions sensiblement stœchiométriques les bases minérales ou azotées avec lesdits dérivés de

formule I, en opérant en présence d'eau ou d'un alcool aliphatique de bas poids moléculaire.

On peut avantageusement préparer les esters des dérivés de formule I en faisant réagir les dérivés de formule I avec les alcools, dans des solvants organiques qui peuvent être constitués par les alcools eux-mêmes ; on utilise comme catalyseur acide, l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique et on opère à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

10 Les produits de formule I, leurs sels et leurs esters constituent des substances très utiles à titre de médicaments, notamment en raison de leurs très intéressantes propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, et anti-pyrétiques. Leur étude pharmacologique a permis de mettre en évidence leur grande activité et leur grand intérêt.

15 On a expérimenté plus particulièrement les corps figurant dans le tableau 1 ci-dessous.



TABLÉAU 1

N° de référence des produits étudiés	X	R ₁	R ₂	R ₃
1285-01	S	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
1285-02	O	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
1285-03	S	pCl-C ₆ H ₄	H	H
1285-04	S	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	H
1285-05	S	pCl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
1285-06	O	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃
1285-07	S	H	pCl-C ₆ H ₄	H
1285-08	O	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	pCH ₃ O-C ₆ H ₄	H
1285-09	O	pCl-C ₆ H ₄	CH ₃	H
1285-10	O	pCl-C ₆ H ₄	H	H
1285-11	O	pCl-C ₆ H ₄	pCl-C ₆ H ₄	H

Les résultats pharmacologiques obtenus avec les produits désignés ci-dessus sont exposés ci-après :

1) L'activité anti-inflammatoire a été évaluée vis-à-vis de l'abcès à la carragénine selon la technique de BENITZ et HALL (Arch. inter. pharmacodyn. Thérap. 1963, 144, 185) avec le protocole suivant :

Des rats mâles de 160 g environ ont été répartis en lots de 5 animaux. Tous les animaux ont reçu par voie sous-cutanée dans la région dorso-lombaire 0,5 ml d'une solution de carragénine à 2 % dans le soluté physiologique.

Les composés à étudier ont été administrés par voie orale, en suspension dans une solution de gomme arabique à 5 %, un groupe témoin recevant le véhicule seul. La dose totale administrée a été de 200 mg/kg ; elle a été scindée en deux demi-doses ingérées l'une le matin en même temps que l'injection de carragénine, l'autre l'après-midi environ six heures plus tard, le volume étant à chaque fois de 0,5 ml/100 g de poids corporel.

Vingt-quatre heures après l'injection de carragénine, les animaux ont été sacrifiés par inhalation de chloroforme. Puis la peau de la région dorsale a été retournée et l'abcès formé prélevé. L'exsudat et la substance gélatineuse isolés ont été immédiatement pesés.

L'activité des composés se traduit par le pourcentage d'inhibition du poids moyen des abcès prélevés chez les animaux traités par rapport à celui des abcès prélevés chez les animaux témoins.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 2 ci-dessous :

TABLÉAU 2

N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'inhibition de l'abcès à la carragénine	N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'inhibition de l'abcès à la carragénine
1285-01	25	1285-07	42
1285-02	18	1285-08	50
1285-03	37	1285-09	30
1285-04	45	1285-10	53
1285-05	23	1285-11	35
1285-06	37		

2/ L'activité anti-inflammatoire. a été également recherchée vis-à-vis de l'œdème à la carragénine suivant la technique de WINTER et coll. (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1962, 111, 544). Les composés ont été administrés par voie orale, en suspension dans une solution de

gomme arabique à 5 %, à la dose de 200 mg/kg à des lots de 5 rats mâles d'environ 150 g. Le volume ingéré est de 0,5 ml/ 100 g de poids corporel. Une heure après le gavage, on a mesuré l'épaisseur de la patte postérieure droite puis on a injecté dans le coussinet 5 plantaire 0,05 ml d'une solution de carragénine à 1 % dans le soluté physiologique. Trois heures plus tard, on a mesuré à nouveau l'épaisseur de la patte traitée. La différence entre les deux mesures traduit l'importance de l'oedème provoqué par la carragénine.

Les mesures parallèlement effectuées chez les animaux témoins 10 ayant reçu uniquement le véhicule d'administration des produits testés et l'injection de carragénine ont permis d'évaluer le pourcentage d'inhibition de l'oedème moyen observé chez les animaux traités.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 3 ci-dessous :

TABLÉAU 3

N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'inhibition de l'oedème à la carragénine	N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'inhibition de l'oedème à la carragénine
1285-03	21	1285-08	39
1285-04	41	1285-09	41
1285-05	23	1285-10	56
1285-06	19		

3/ L'activité anti-inflammatoire a également été recherchée vis-à-vis de l'érythème provoqué par un rayonnement ultraviolet, suivant la technique de WINDER et coll. (Arch. int. pharmacodyn. 1958, 116, 261).

20 La veille de l'essai, la région dorsale de cobayes albinos Hartley d'environ 300 g, a été tondue et épilée par application d'une crème dépilatoire. Au temps zéro, les composés ont été administrés en gélules, par voie orale, à la dose de 100 mg/kg. Une heure après, les animaux ont été irradiés pendant quatre-vingt secondes par une 25 lampe à U.V. dans les conditions suivantes : la source de rayonnement se trouvait à environ 3 cm d'un cache métallique percé de 4 orifices circulaires de 5 mm de diamètre, qui était appliqué directement sur la peau épilée du cobaye. (Ce dispositif permet d'obtenir 4 spots érythémateux).

30 Quatre heures après l'irradiation, un score de 0 - 0,5 ou 1

a été attribué à chaque spot selon l'intensité de la réaction par rapport à celle observée chez les témoins. (On considère qu'un animal est protégé si le total des scores qui lui sont attribués est ≤ 2).

5 Les résultats obtenus ont montré une protection totale des cobayes traités par le 1285-01, le 1285-04, le 1285-08, le 1285-09, le 1285-10 et la 1285-11.

4/ Le pouvoir analgésique a été recherché chez la souris au moyen du test à la phénylbenzoquinone suivant la technique de Siegmund et coll. (Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1957, 95, 729).

La protection entraînée par l'administration des produits étudiés a été évaluée en pourcentage selon la formule suivante :

$$\% \text{ de protection} = 100 \left[1 - \frac{\text{Nombre d'étirements des animaux traités}}{\text{Nombre d'étirements des animaux témoins}} \right]$$

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 4 ci-dessous :

TABLÉAU 4

N° de référence des produits étudiés	Pourcentage de protection vis-à-vis de la phénylbenzoquinone aux doses de :	
	50 mg/kg (per os)	12,5 mg/kg (per os)
1285-01	73	-
1285-02	83	81
1285-03	34	4
1285-04	93	68
1285-05	24	21
1285-06	86	77
1285-07	56	38
1285-08	94	77
1285-09	64	78
1285-10	100	82
1285-11	100	100

5/ Le pouvoir analgésique a également été recherché chez la souris au moyen du test de EDDY. Les résultats obtenus ont montré qu'à la dose de 200 mg/kg per os certains composés augmentaient de manière très sensible le temps normal de réaction à la douleur.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 5 ci-dessous :

TABLEAU 5

N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'augmentation du temps normal de réaction à la douleur :
1285-01	21
1285-02	40
1285-07	15
1285-08	13
1285-09	24
1285-11	35

6/ Le pouvoir anti-pyrétique a été mis en évidence en évaluant chez le rat l'antagonisme des produits vis-à-vis de la pyrexie provoquée par l'injection sous-cutanée d'une suspension de levure de bière (1 ml/100 g de poids corporel d'une suspension de levure de bière à 15 % dans une solution aqueuse de gomme adragante à 1 %). Les composés étudiés ont été administrés par voie orale à la dose de 200 mg/kg trois heures après l'injection de levure de bière. Le pourcentage d'inhibition de l'hypertermie expérimentale a été exprimé comme suit :

$$\% \text{ d'inhibition} = 100 \left[1 - \frac{\Delta \text{ animaux traités}}{\Delta \text{ animaux témoins}} \right]$$

Δ étant la moyenne de la variation algébrique horaire de température rectale individuelle par rapport à la température rectale initiale, les températures étant suivies d'heure en heure pendant les sept heures que dure l'essai.

Les pourcentages d'inhibition de la pyrexie figurent dans le tableau 6 ci-dessous :

TABLEAU 6

N° de référence des produits étudiés	Pourcentage d'inhibition de la pyrexie
1285-03	13
1285-04	36
1285-06	40
1285-08	76
1285-09	45
1285-11	15

Les doses létales 50 des composés testés, évaluées par voie orale chez la souris, ont été trouvées : supérieures à 1 600 mg/kg pour le composé 1285-09, comprises entre 800 et 1 600 mg/kg pour les composés 1285-01, 1285-02, 1285-03, 1285-05, 1285-06, 1285-07 et 5 1285-08, comprises entre 400 et 800 mg/kg pour les composés 1285-04, 1285-10 et 1285-11.

En raison de leurs remarquables propriétés pharmacologiques, les produits de formule I ainsi que leurs sels métalliques, leurs sels d'addition avec les bases azotées pharmaceutiquement acceptables et 10 leurs esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone, pharmaceutiquement acceptables, constituent selon l'invention, des médicaments très utiles en thérapeutique humaine, notamment dans le traitement des rhumatismes aigus et chroniques, des algies diverses, des affections fébriles. La dose usuelle, variable selon le produit 15 utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être par exemple de 100 mg à 1 g par jour par voie orale chez l'homme.

Les sels métalliques peuvent être par exemple les sels de métaux alcalins, tel le sodium, le potassium ou le lithium, de métaux alcalino-terreux, tel le calcium ou le magnésium ou de métaux tel 20 l'aluminium. Les sels de bases azotées peuvent être les sels d'ammonium ou les sels d'amines aliphatiques, arylaliphatiques ou hétéroalcoylaliphatiques.

Les esters peuvent être par exemple les esters avec l'éthanol, le propanol ou le butanol.

25 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif les dérivés de l'oxazole de formule I et/ou leurs sels et/ou leurs esters pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par les voies digestive, parentérale ou locale. Elles 30 peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pom-mades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes 35 usuelles. Le/ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou

non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

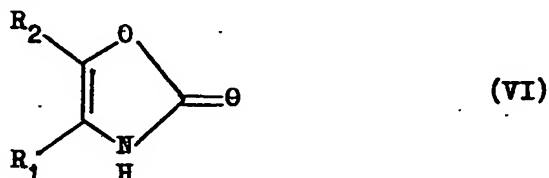
- Certains composés, nécessaires à la préparation des produits selon l'invention n'ont pas encore été décrits, à la connaissance de la demanderesse. L'invention s'étend également à ces composés nouveaux et notamment aux produits de formule III suivants : le chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole, le chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole, le chloro-2 parachlorophényl-4 oxazole, le chloro-2 bis (parachlorophényl)-4,5 oxazole, le parachlorophényl-4 mercapto-2 oxazole, le parachlorophényl-4 mercapto-2 méthyl-5 oxazole, le parachlorophényl-5 mercapto-2 oxazole.

Les produits de formule III, lorsqu'ils ne sont pas connus, peuvent être préparés comme suit :

- On fait agir sur un produit de formule :

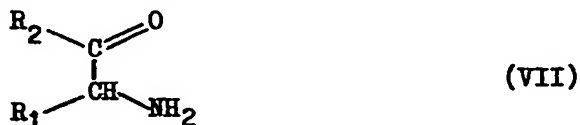


dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée,
- soit du carbamate d'éthyle pour former un produit de formule :



- dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, produit que l'on fait agir avec de l'oxychlorure de phosphore pour obtenir un produit de formule III dans laquelle A représente un atome de chlore,
- soit du thiocyanate de potassium en suspension dans l'éthanol pour obtenir un produit de formule III dans laquelle A représente un radical -SH.

Selon une variante du procédé de préparation des produits de formule III dans laquelle A représente un radical -SH, on peut également traiter un produit de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée, par du sulfure de carbone, pour obtenir un produit de formule III dans laquelle A représente un radical -SH. Il est donné ci-après au cours des exemples, une illustration de telles préparations.

5 Il va être donné maintenant, à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

Exemple 1 : Acide /((diphényl-4,5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 2,3 g (0,1 at. g) de sodium et 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute une solution de 12 g (0,1 mole) de mercapto-2 acétate d'éthyle dans 50 ml de toluène anhydre. On concentre la solution sous vide et on ajoute 200 ml de toluène anhydre. A la suspension obtenue on ajoute, sous agitation une solution de 26 g (0,12 mole) de chloro-2 diphényl-4,5 oxazole dans 50 ml de toluène anhydre. On porte le mélange à l'ébullition au reflux pendant trois heures, on refroidit, on lave la solution à l'eau, on la sèche et on élimine le solvant sous pression réduite.

On obtient 30,3 g d'une huile que l'on porte à l'ébullition au reflux pendant deux heures dans le mélange de 200 ml d'éthanol à 95° et 4 g (0,1 mole) d'hydroxyde de sodium. On concentre la solution obtenue et on reprend le résidu dans 1 litre d'eau. On porte le mélange à l'ébullition au reflux et on élimine la fraction insoluble. On acidifie le filtrat obtenu au moyen d'anhydride sulfureux, on essore le solide formé, on le lave à l'eau, on le sèche et on le fait recristalliser dans 100 ml de benzène. On obtient 16 g (51 %) d'acide /((diphényl-4,5 oxazolyl)-2 thio/ acétique. (F = 138°C).

Analyse : $C_{17}H_{13}NO_3S$

Calculé : C % 65,6 H % 4,2 N % 10,3

Trouvé : 65,5 4,2 10,4

30 Exemple 2 : Acide /bis(paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 thio} acétique :

A/ Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 thio} acétique :

A une suspension d'hydrure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide préparée en utilisant 3,84 g (0,08 mole) d'une dispersion à 50 % d'hydrure de sodium dans l'huile de paraffine on ajoute sous agitation à 25°C une solution de 10 g (0,084 mole) de mercapto-2 acétate d'éthyle dans 100 ml de diméthylformamide. On poursuit l'agitation pendant une heure et on ajoute à température ambiante une

solution de 25,3 g (0,08 mole) de chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole dans 100 ml de diméthylformamide. On maintient l'agitation pendant deux heures et on élimine le solvant sous pression réduite.

On reprend le résidu par l'eau et l'éther, on sépare la phase 5 étherée que l'on lave à l'eau, que l'on sèche et que l'on concentre. On obtient une huile (26,3 g) que l'on porte à l'ébullition au reflux pendant trois heures dans le mélange formé par 250 ml d'éthanol à 95° et 4 g (0,071 mole) d'hydroxyde de potassium. On élimine l'alcool et reprend le résidu dans l'eau. On lave la phase aqueuse 10 à l'éther et on l'acidifie. On extrait à l'aide de chloroforme l'acide qui précipite, on lave la phase organique à l'eau, on sèche, on élimine le solvant et l'on fait recristalliser le produit solide obtenu dans 100 ml de méthanol.

On obtient 5,3 g (14,6 %) d'acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 15 oxazoly/-2 thio acétique. (F = 140°C).

Analyse : $C_{19}H_{17}NO_5S$

Calculé : C % 61,4 H % 4,6 S % 8,6

Trouvé : 61,5 4,7 8,6

B/ Préparation du chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole :

20 a) bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazoline-4 one-2 :

On agite pendant huit heures au bain d'huile chauffé à 220°C, le mélange formé par 220 g (0,81 mole) d'anisole et 350 g (4 moles) de carbamate d'éthyle en distillant l'eau et l'alcool formés. Après refroidissement, on verse dans 1 litre d'eau et on essore le produit 25 formé. On lave à l'eau, on sèche sous vide en présence d'anhydride phosphorique et l'on fait recristalliser le produit obtenu dans le mélange de diméthylformamide et d'eau (9/1). On obtient 170 g (71 %) de bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazoline-4 one-2. (F = 220°C).

Analyse : $C_{17}H_{15}NO_4$

30 Calculé : C % 68,7 H % 5,1 N % 4,7

Trouvé : 68,8 5,1 4,7

b) chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole :

On porte à l'ébullition au reflux pendant quinze heures un mélange de 118 g (0,4 mole) de bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazoline- 35 4 one-2, de 330 ml d'oxychlorure de phosphore et de 40,4 g (0,4 mole) de triéthylamine. On refroidit la solution et on dissout le précipité formé lors du refroidissement dans 250 ml de chloroforme. On élimine les solvants sous pression réduite et on verse le résidu

dans 500 ml d'eau. On extrait le produit par 3 fois 250 ml de chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on sèche et on concentre.

On fait recristalliser le produit obtenu dans 1 200 ml d'oxyde 5 d'isopropyle. On obtient 90 g (71 %) de chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole. (F = 116°C).

Analyse : $C_{17}H_{14}ClNO_3$

Calculé : C % 64,7 H % 4,5 N % 4,4 Cl % 11,2

Trouvé : 64,5 4,5 4,3 11,0

10 Exemple 3 : Acide (diphényl-4,5 oxazolyl)-2 oxyacétique :

a) (Diphényl-4,5 oxazolyl)-2 oxyacétate d'éthyle :

On prépare une suspension d'hydrure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide en utilisant 5,81 g (0,12 mole) d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile de paraffine. On ajoute à
15 cette suspension une solution de 12,5 g (0,2 mole) de glycolate d'éthyle dans 100 ml de diméthylformamide. On agite pendant une heure à température ordinaire et on ajoute une solution de 25,6 g (0,1 mole) de chloro-2 diphényl-4,5 oxazole dans 50 ml de diméthylformamide. On agite pendant deux heures le mélange et on élimine le solvant
20 sous pression réduite. On reprend le résidu dans 500 ml d'eau. On essore le précipité formé, on le lave à l'eau, et on le sèche. On le fait recristalliser dans 300 ml d'heptane. On obtient 25,3 g (78 %) de (diphényl-4,5 oxazolyl)-2 oxyacétate d'éthyle. (F = 118°C).

Analyse : $C_{19}H_{17}NO_4$

25 Calculé : C % 70,6 H % 5,3 N % 4,3

Trouvé : 70,7 5,3 4,5

b) Acide (diphényl-4,5 oxazolyl)-2 oxyacétique :

On porte à l'ébullition au reflux pendant douze heures une suspension de 10,1 g (0,03 mole) de (diphényl-4,5 oxazolyl)-2
30 oxyacétate d'éthyle dans 31 ml d'une solution normale d'hydroxyde de sodium et 500 ml d'eau. On refroidit et on lave la phase aqueuse à l'éther. On acidifie la phase aqueuse au moyen d'anhydride sulfureux et on essore le précipité formé. On le sèche et le fait recristalliser dans 50 ml d'acétate d'éthyle. On obtient 4,3 g (47 %)
35 d'acide (diphényl(4,5 oxazolyl)-2 oxyacétique. (F = 160°C).

Analyse : $C_{17}H_{13}NO_4$

Calculé : C % 69,2 H % 4,4 N % 4,7

Trouvé : 69,4 4,7 4,7

Exemple 4 : Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy-
acétique :

a) /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétate d'éthyle :

En opérant comme indiqué au paragraphe a) de l'exemple 3, mais
5 en utilisant 30 g (0,099 mole) de chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-
4,5 oxazole (préparé comme il est indiqué à l'exemple 2), on obtient
5,8 g (16 %) de /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétate
d'éthyle que l'on fait recristalliser dans l'isopropanol.
(F = 132°C).

10 Analyse : $C_{21}H_{21}NO_6$

Calculé : C % 65,8 H % 5,5 N % 3,7

Trouvé : 65,4 5,8 3,6

b) Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique :

En opérant comme indiqué au paragraphe b) de l'exemple 3, mais
15 en utilisant 5,6 g (0,015 mole) de /bis (paraméthoxyphényl)-4,5
oxazolyl/-2 oxyacétate d'éthyle, on obtient 3,8 g (73 %) d'acide
/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique que l'on fait
recristalliser dans l'éthanol. (F = 130°C).

Analyse : $C_{19}H_{17}NO_6$

20 Calculé : C % 64,2 H % 4,8 N % 3,9

Trouvé : 64,2 4,9 3,8

Exemple 5 : Acide (parachlorophényl)-4 oxazolyl-2 oxyacétique :

A/ Acide (parachlorephényl-4 oxazolyl)-2 oxyacétique :

a) (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 oxyacétate d'éthyle :

25 En opérant comme indiqué au paragraphe a) de l'exemple 3, mais
en utilisant 27,5 g (0,129 mole) de chloro-2 parachlorophényl-4
oxazole, on obtient 18,2 g (50 %) de (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2

oxycétate d'éthyle que l'on fait recristalliser dans l'hexane.
(F = 64°C).

Analyse : $C_{13}H_{12}ClNO_4$

Calculé : C % 55,4 H % 4,3 Cl % 12,6

5 Trouvé : 55,6 4,4 12,6

b) Acide (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 oxyacétique :

En opérant comme indiqué au paragraphe b) de l'exemple 3, mais en utilisant 17,7 g (0,063 mole) de (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 oxycétate d'éthyle, on obtient 14,4 g (90 %) d'acide (parachloro-
10 phényl-4 oxazolyl)-2 oxyacétique que l'on purifie par recristallisation dans l'éthanol. (F = 136°C).

Analyse : $C_{11}H_8ClNO_4$

Calculé : C % 52,1 H % 3,2 N % 5,5

Trouvé : 51,9 3,2 5,3

15 B/ Préparation du chloro-2 parachlorophényl-4 oxazole :

a) parachlorophényl-4 oxazoline-4 one-2 :

On porte sous agitation pendant huit heures au bain d'huile chauffé à 220°C; le mélange de 57 g (0,335 mole) de chloro-4' hydroxy-2 acétophénone et 150 g (1,7 mole) de carbamate d'éthyle
20 en distillant l'eau et l'alcool formés.

Après refroidissement, on verse dans 1 litre d'eau et on essore le produit formé. On lave à l'eau, on sèche sous vide en présence d'anhydride phosphorique et on fait recristalliser dans 300 ml d'acétonitrile. On obtient 12,5 g (19 %) de parachlorophényl-4
25 oxazoline-4 one-2. (F = 240°C).

Analyse : $C_9H_6ClNO_2$

Calculé : C % 55,3 H % 3,1 N % 7,2 Cl % 18,1

Trouvé : 55,5 3,2 7,1 17,9

b) chloro-2 parachlorophényl-4 oxazole :

30 En opérant comme indiqué au prapagraphe B, b) de l'exemple 2, mais en chauffant à l'ébullition au reflux pendant deux heures 49 g (0,25 mole de parachlorophényl-4 oxazoline-4 one-2, 210 ml d'oxy-

chlorure de phosphore et 25,5 g (0,25 mole) de triéthylamine, on distille 27,5 g (51 %) (Eb 0,02 = 110°C) de chloro-2 parachlorophényl-4 oxazole qui se solidifie par refroidissement. (F = 74°C).

Analyse : $C_9H_5Cl_2NO$

5 Calculé : C % 50,5 H% 2,4 N % 7,5 Cl % 33,1
 Trouvé : 50,4 2,5 7,6 33,5

Exemple 6 : Acide /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique :

A/ Acide /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique :

10 a) /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétate d'éthyle :

En opérant comme indiqué au paragraphe a) de l'exemple 3, mais en utilisant 18 g (0,055 mole) de chloro-2 bis (parachlorophényl)-4,5 oxazole, on obtient 14,2 g (67 %) de /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétate d'éthyle que l'on fait recristalliser

15 dans l'heptane. (F = 100°C-103°C).

Analyse : $C_{19}H_{15}Cl_2NO_4$

Calculé : C % 58,2 H % 3,9
 Trouvé : 58,4 3,6

b) acide /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique :

20 En opérant comme indiqué au paragraphe b) de l'exemple 3, mais en utilisant 12 g (0,030 mole) de /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétate d'éthyle, on obtient 2,1 g (19 %) d'acide /bis (parachlorophényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxyacétique que l'on fait recristalliser dans l'isopropanol. (F = 132°C-138°C).

25 Analyse : $C_{17}H_{11}Cl_2NO_4$

Calculé : C % 56,1 H % 3,0 Cl % 19,5
 Trouvé : 56,1 3,2 19,8

B/ Préparation du chloro-2 bis (parachlorophényl)-4,5 oxazole :

En opérant comme indiqué au paragraphe B, b) de l'exemple 2, 30 mais en chauffant à l'ébullition au reflux pendant dix heures 53,8 g (0,176 mole) de bis (parachlorophényl)-4,5 oxazoline-4 one-2, 145 ml d'oxychlorure de phosphore et 17,5 g (0,176 mole) de triéthylamine; on obtient 45 g (79 %) de chloro-2 bis (parachlorophényl)-4,5 oxazole que l'on fait recristalliser dans l'heptane. (F = 125°C).

35 Analyse : $C_{15}H_8Cl_3NO$

Calculé : C % 55,5 H % 2,5 Cl % 32,8
 Trouvé : 55,4 2,6 32,0

Exemple 7 : Acide (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 oxyacétique :

A/ Acide (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 oxyacétique :

En opérant comme indiqué au paragraphe A de l'exemple 2, mais en utilisant 26 g (0,25 mole) de glycolate d'éthyle et 47 g (0,206 mole) de chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole, on obtient 15,2 g (27 %) d'acide (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 oxyacétique que l'on fait recristalliser dans le benzène. (F = 122°C).

Analyse : $C_{12}H_{10}ClNO_4$

Calculé : C % 53,8 H % 3,8 N % 5,2 Cl % 13,2

Trouvé : 53,8 3,9 5,2 13,2

10 B/ Préparation du chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole :

a) parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazoline-4 one-2 :

En opérant comme indiqué au paragraphe B, a) de l'exemple 5, mais en utilisant 184 g (1 mole) de chloro-4' hydroxy-2 propiophénone et 89 g (1 mole) de carbamate d'éthyle, on obtient 71g (34 %) de parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazoline-4 one-2 que l'on fait recristalliser dans le méthanol. (F = 220°C).

Analyse : $C_{10}H_8ClNO_2$

Calculé : C % 57,3 H % 3,8 N % 6,7

Trouvé : 57,2 4,0 6,5

20 b) chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole :

En opérant comme indiqué au paragraphe B, b) de l'exemple 2, mais en chauffant à l'ébullition au reflux pendant deux heures 54,5 g (0,26 mole) de parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazoline-4 one-2, 215 ml d'oxychlorure de phosphore et 26,5 g (0,26 mole) de triéthylamine, on distille 31 g (52 %) de chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole (Eb 0,2 = 116°C-120°C) qui se solidifie par refroidissement. (F = < 45°C).

Analyse : $C_{10}H_7Cl_2NO$

Calculé : C % 52,7 H % 3,1 N % 6,1 Cl % 31,1

30 Trouvé : 52,6 3,0 6,0 31,2

Exemple 8 : Acide {/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy} -2 propionique :

a) {bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy} -2 propionate d'éthyle :

35 En opérant comme indiqué au paragraphe a) de l'exemple 3, mais en utilisant 24,6 g (0,078 mole) de chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole (préparé comme il est indiqué à l'exemple 2, B) et 9,3 g (0,079 mole) de lactate d'éthyle, on obtient 11 g (35 %) de

{/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy} -2 propionate d'éthyle que l'on fait recristalliser dans l'oxyde d'isopropyle. (F = 80°C).

Analyse : $C_{22}H_{23}NO_6$

Calculé : C % 66,5 H % 5,8 N % 3,5

5 Trouvé : 66,5 5,6 3,8

b) Acide {/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy}-2 propionique:

En opérant comme indiqué au paragraphe b) de l'exemple 3, mais en utilisant 8 g (0,020 mole) de {/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy}-2 propionate d'éthyle, on obtient 4,4 g (59 %)

10 d'acide {/bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy}-2 propionique que l'on fait recristalliser dans l'isopropanol. (F = 120°C).

Analyse : $C_{20}H_{19}NO_6$

Calculé : C % 65,0 H % 5,2 N % 3,8

Trouvé : 65,0 5,4 3,6

15 Exemple 9 : Acide /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

A/ Acide /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

a) /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle :

On prépare une suspension d'hydrure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide en utilisant 3,4 g (0,071 mole), d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans l'huile de paraffine. On ajoute au
20 mélange, tout en agitant, (température de 20°C) une solution de 15 g (0,071 mole) de parachlorophényl-4 mercapto-2 oxazole dans 100 ml de diméthylformamide. On maintient l'agitation pendant une heure à température ambiante. On ajoute ensuite, goutte à goutte, et en
25 refroidissant 12 g (0,071 mole) de bromacétate d'éthyle et on maintient l'agitation pendant douze heures à 25°C.

On élimine le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu par un litre d'eau. On obtient un produit solide que l'on essore, que l'on lave à l'eau, que l'on sèche et que l'on fait
30 recristalliser dans 150 ml de cyclohexane. On obtient 11,5 g (56 %) de /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle.
(F = 76°C).

Analyse : $C_{13}H_{12}ClNO_3S$

Calculé : C % 52,4 H % 4,1 S % 10,8

35 Trouvé : 52,3 4,1 10,8

b) acide /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

On porte à ébullition au reflux pendant une heure le mélange de 11 g (0,037 mole) de /(parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétate

d'éthyle, 2 g (0,05 mole) d'hydroxyde de sodium et 200 ml d'éthanol à 95°. On élimine l'éthanol sous pression réduite et on reprend le résidu par de l'eau. On lave la phase aqueuse à l'éther et on l'acidifie au moyen d'anhydride sulfureux. On essore le précipité formé, 5 on le lave à l'eau, on le sèche et on le fait recristalliser dans 35 ml de benzène. On obtient 6,3 g (63 %) d'acide / (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 thio/ acétique. (F = 130°C).

Analyse : $C_{11}H_8ClNO_3S$

Calculé :	C % 49,0	H % 3,0	S % 11,9	Cl % 13,1
10 Trouvé :	48,8	3,1	11,9	13,1

B/ Préparation du parachlorophényl-4 mercapto-2 oxazole :

On porte à l'ébullition au reflux pendant vingt-quatre heures un mélange de 34,1 g (0,2 mole) de chloro-4' hydroxy-2 acétophénone, 29 g (0,3 mole) de thiocyanate de potassium, 400 ml d'alcool à 95° 15 et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. On filtre la solution chaude, on ajoute 100 ml d'eau et on laisse le produit cristalliser. On l'essore, on le lave avec 2 fois 150 ml d'eau, on le sèche et on le fait recristalliser dans l'alcool à 95°.

On obtient 33 g (78 %) de parachlorophényl-4 mercapto-2 oxazole. 20 (F = 240°C).

Analyse : C_9H_6ClNOS

Calculé :	C % 51,1	H % 2,9	N % 6,6	S % 15,1	Cl % 16,7
Trouvé :	50,6	3,0	6,4	15,1	16,5

Exemple 10 : Acide / (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ 25 acétique :

A/ Acide / (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

a) / (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle :

En opérant comme indiqué au paragraphe A, a) de l'exemple 9, mais en utilisant 14 g (0,062 mole) de parachlorophényl-4 mercapto-2 30 méthyl-5 oxazole et 10,5 g (0,062 mole) de bromoacétate d'éthyle, on obtient 5 g (26 %) de / (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle que l'on fait recristalliser dans l'hexane. (F = 48°C-53°C).

Analyse : $C_{14}H_{14}ClNO_3S$

35 Calculé :	C % 53,9	H % 4,5	S % 10,3
Trouvé :	53,8	4,6	10,1

b) acide / (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

En opérant comme indiqué au paragraphe A, b) de l'exemple 9,

mais en utilisant 14,5 g (0,046 mole) de /(parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle, on obtient 6,8 g (51 %) d'acide /(parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique que l'on fait recristalliser dans le benzène. (F = 150°C).

5 Analyse : $C_{12}H_{10}ClNO_3S$

Calculé : C % 50,8 H % 3,6 S % 11,3

Trouvé : 51,2 3,7 11,3

B/ Préparation du parachlorophényl-4 mercapto-2 méthyl-5 oxazole :

On porte à l'ébullition au reflux pendant vingt-quatre heures, 10 un mélange de 18,5 g (0,1 mole) de chloro-4' hydroxy-2 propiophénone, 15 g (0,15 mole) de thiocyanate de potassium, 200 ml d'éthanol à 95° et 15 ml d'acide chlorhydrique concentré.

On refroidit, on extrait le mélange par 3 fois 200 ml de chloroforme, on lave la phase organique par 3 fois 300 ml d'eau, on sèche, on élimine le chloroforme sous pression réduite, on fait recristalliser le résidu (25 g) dans 200 ml de benzène et on obtient 15 14,7 g (65 %) de parachlorophényl-4 mercapto-2 méthyl-5 oxazole. (F = 170°C-173°C).

Analyse : $C_{10}H_8ClNOS$

20 Calculé : C % 53,2 H % 3,6 N % 6,2 S % 14,2 Cl % 15,7

Trouvé : 53,3 3,7 6,0 14,4 15,5

Exemple 11 : Acide /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

A/ Acide /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

a) /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle :

25 En opérant comme indiqué au paragraphe A, a) de l'exemple 9, mais en utilisant 15,9 g (0,075 mole) de parachlorophényl-5 mercapto-2 oxazole et 12,7 g (0,075 mole) de bromoacétate d'éthyle, on obtient 15,9 g (71 %) de /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle que l'on fait recristalliser dans l'heptane. (F = 90°C).

30 Analyse : $C_{13}H_{12}ClNO_3S$

Calculé : C % 52,4 H % 4,1 S % 10,8

Trouvé : 52,6 4,3 10,8

b) Acide/(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique :

En opérant comme indiqué au paragraphe A, b) de l'exemple 9, 35 mais en utilisant 15,9 g (0,053 mole) de /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétate d'éthyle, on obtient 11,4 g (79 %) d'acide /(parachlorophényl-5 oxazolyl)-2 thio/ acétique que l'on fait recristalliser dans le benzène. (F = 159°C).

71 38043

21

2156486

Analyse : $C_{11}H_8ClNO_3S$

Calculé : C % 49,0 H % 3,0 N % 5,2 S % 11,9

Trouvé : 49,1 3,2 5,0 11,8

B/ Préparation du parachlorophényl-5 mercapto-2 oxazole :

- 5 On porte à l'ébullition au reflux pendant douze heures sous agitation un mélange de 20,6 g (0,1 mole) de chlorhydrate d' amino-2 chloro-4' acétophénone , 15,2 g (0,2 mole) de sulfure de carbone, 10,6 g (0,1 mole) de carbonate de sodium, 150 ml d'éthanol et 30 ml d'eau. On filtre la solution puis on acidifie le filtrat au moyen
- 10 d'anhydride sulfureux. On essore le précipité formé et on le lave avec 100 ml d'éthanol. On fait recristalliser le produit dans 300 ml d'éthanol. On obtient 7,7 g (36 %) de parachlorophényl-5 mercapto-2 oxazole. (F = 285°C).

Analyse : C_9H_6ClNOS

15 Calculé : S % 15,1 Cl % 16,7

Trouvé : 15,3 16,6

Exemple 12_:

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- 20 - Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 thio
acétique 200 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé:
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Exemple 13_:

- 25 On a préparé des comprimés répondant à la formule :
- Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2
oxy -2 propionique 200 mg
- Excipient q.s. pour un comprimé:
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)
- 30

Exemple 14_:

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2 oxy
acétique 200 mg
- 35 - Excipient q.s. pour un comprimé:
(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Exemple 15_:

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- 40 - Acide (parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazolyl)-2
oxyacétique 200 mg

71 38043

22

2156486

- Excipient q.s. pour un comprimé :

(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Exemple 16_:

5 On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- Acide (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2
oxyacétique 200 mg

- Excipient q.s. pour un comprimé :

10 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium)

Exemple 17_:

On a préparé une pommade répondant à la formule :

- Acide /bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazolyl/-2
oxyacétique 2 g

15 - Excipient q.s. pour 100 g

Exemple 18_:

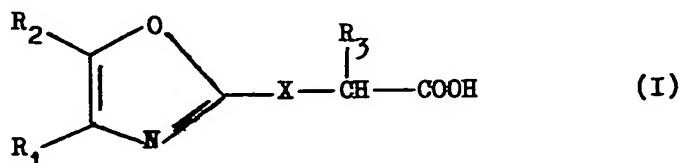
On a préparé une pommade répondant à la formule :

- Acide (parachlorophényl-4 oxazolyl)-2 oxyacétique 2 g

- Excipient q.s. pour 100 g

REVENDICATIONS

1. Dérivés de l'oxazole ainsi que leurs sels métalliques, leurs sels d'addition avec les bases azotées et leurs esters ^{dérivés} avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone, lesdits ^{dérivés} étant caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R₁ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical phényle ou bien un radical phényle substitué soit par un atome de fluor, de chlore ou de brome, soit par un radical alkoxy renfermant au plus 3 atomes de carbone, R₂ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle renfermant au plus 3 atomes de carbone ou bien un radical phényle ou bien un radical phényle substitué soit par un atome de fluor, de chlore ou de brome, soit par un radical alkoxy renfermant au plus 3 atomes de carbone, R₃ représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle renfermant au plus 3 atomes de carbone.

2. L'acide /bis (paraméthoxyphényle)-4,5 oxazolyle/-2 thio acétique.

3. L'acide /bis (paraméthoxyphényle)-4,5 oxazolyle/-2 oxy -2 propionique.

4. L'acide /bis (paraméthoxyphényle)-4,5 oxazolyle/-2 oxy acétique.

5. L'acide (parachlorophényle)-4 méthyle-5 oxazolyle/-2 oxy acétique.

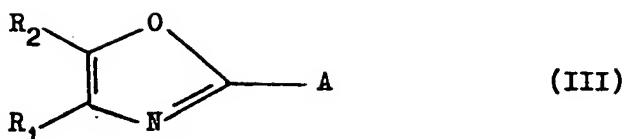
6. L'acide (parachlorophényle)-4 oxazolyle/-2 oxy acétique.

7. L'acide /bis (parachlorophényle)-4,5 oxazolyle/-2 oxy acétique.

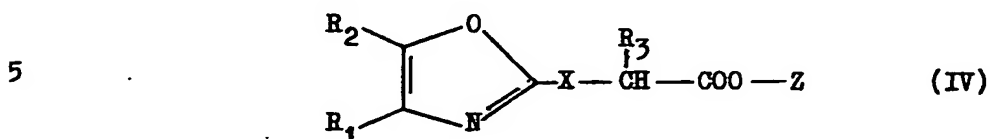
8. Procédé de préparation des dérivés définis par la formule I de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on sode un produit de formule :



dans laquelle B représente un radical -OH ou un radical -SH, Z un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et R₃ a la signification déjà indiquée, puis en ce que l'on fait agir ledit produit sodé, avec un produit de formule :



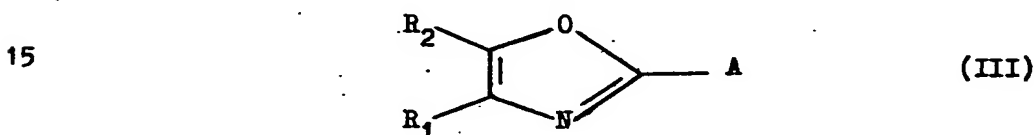
dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée et A représente un atome de chlore, puis que l'on hydrolyse à l'aide d'un hydroxyde alcalin le produit de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , X et Z ont la signification déjà indiquée, ainsi obtenu pour obtenir le produit de formule I.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on sode par de l'éthylate de sodium ou par de l'hydrure de sodium le produit de formule II dans laquelle B représente un radical -OH ou un radical -SH.

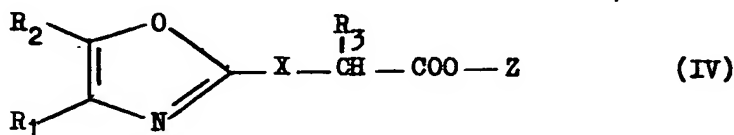
10. Procédé de préparation des dérivés définis par la formule I de la revendication 1 dans laquelle X représente un atome de soufre, caractérisé en ce que l'on sode un produit de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification déjà indiquée et A représente un radical -SH, puis en ce que l'on fait agir ledit produit sodé, avec un produit de formule :



- 20 dans laquelle B représente un atome de chlore ou de brome, Z un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone et R_3 a la signification déjà indiquée, puis que l'on hydrolyse à l'aide d'un hydroxyde alcalin le produit de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, X et Z ont la signification déjà indiquée, ainsi obtenu, pour obtenir le produit de formule I.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on sode par de l'éthylate de sodium ou par de l'hydruure de sodium le
- 5 produit de formule III dans lequel A représente un radical -SH.
12. Procédé de préparation des sels métalliques et des sels d'addition avec les bases azotées des dérivés définis par la formule I de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir sur lesdits dérivés de formule I les bases minérales ou azotées correspondantes.
- 10 13. Procédé de préparation des esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone des dérivés définis par la formule I de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir sur lesdits dérivés de formule I, un alcool renfermant au plus 4 atomes de carbone en présence d'un catalyseur acide.
- 15 14. Procédé de préparation d'esters des dérivés définis par la formule I de la revendication 1, qui consiste à préparer le produit de formule IV selon le procédé décrit dans la revendication 8 ou 10, et est caractérisé en ce que l'on isole ledit produit de formule IV, alors obtenu.
- 20 15. Médicaments et notamment médicaments anti-inflammatoires, analgésiques, et antipyrétiques, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés répondant à la formule I de la revendication 1 ou par les sels métalliques, les sels d'addition avec les bases azotées ou les esters avec les alcools renfermant au plus 4
- 25 atomes de carbone pharmaceutiquement acceptables, desdits dérivés de formule I.
16. Médicaments et notamment médicaments anti-inflammatoires, analgésiques, et antipyrétiques, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les dérivés de l'oxazole définis aux revendications 2 à 7
- 30 ou par leurs sels métalliques, leurs sels d'addition avec les bases azotées ou leurs esters avec les alcools renfermant au plus 4 atomes de carbone, pharmaceutiquement acceptables.
17. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels
- 35 que définis dans les revendications 15 et 16.
18. A titre de produits industriels nouveaux utiles notamment pour la préparation des dérivés répondant à la formule I de la revendication 1.

cation 1, les chloro-2 oxazoles substitués suivants : le chloro-2 bis (paraméthoxyphényl)-4,5 oxazole, le chloro-2 parachlorophényl-4 méthyl-5 oxazole, le chloro-2 parachlorophényl-4 oxazole, le chloro-2 bis (parachlorophényl)-4,5 oxazole et les mercapto-2 oxazoles

5 substitués suivants : le parachlorophényl-4 mercapto-2 oxazole, le parachlorophényl-4 mercapto-2 méthyl-5 oxazole et le parachlorophényl-5 mercapto-2 oxazole.

L10 ANSWER 34 OF 195 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1973:526485 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 79:126485

TITLE: Oxazole derivatives and their salts and esters

INVENTOR(S): Derible, Pierre H.; Taliani, Laurent

PATENT ASSIGNEE(S): Roussel-UCLAF

SOURCE: Fr. Demande, 27 pp.

CODEN: FRXXBL

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: French

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
FR 2156486	A1	19730601	FR 1971-38043	19711022
FR 2156486	B1	19751128		

PRIORITY APPLN. INFO.: FR 1971-38043 A 19711022

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB The oxazole derivs. I (R = R1 = Ph, p-MeOC6H4, p-ClC6H4, R2 = H, X = O, S; R = p-ClC6H4, R1 = H, Me, R2 = H, X = O, S; R = R2 = H, R1 = p-ClC6H4, X = S; R = R1 = p-MeOC6H4, R2 = Me, X = O) were prepared. Thus, 51% I (R = R1 = Ph, R2 = H, X = S) was obtained by treating HSCH2CO2Et with 2-chloro-4,5-diphenyloxazole and hydrolyzing the ester group. I are analgesics, antipyretics, and inflammation inhibitors. Thus, at 200 mg/kg orally they caused 18-53% inhibition of carrageenan edema in rats.

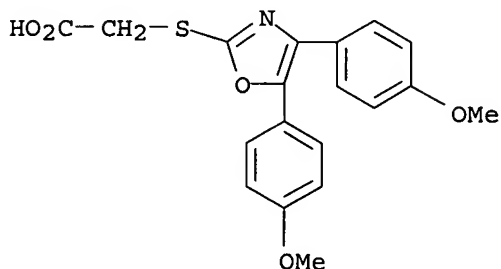
IT 40198-58-1P 49656-08-8P 49656-11-3P

49656-12-4P 49656-26-0P 49656-27-1P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(preparation of)

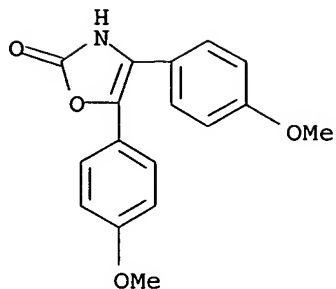
RN 40198-58-1 CAPLUS

CN Acetic acid, [[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]thio]- (9CI) (CA INDEX NAME)



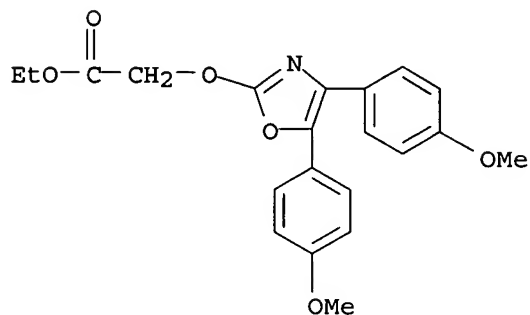
RN 49656-08-8 CAPLUS

CN 2(3H)-Oxazolone, 4,5-bis(4-methoxyphenyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



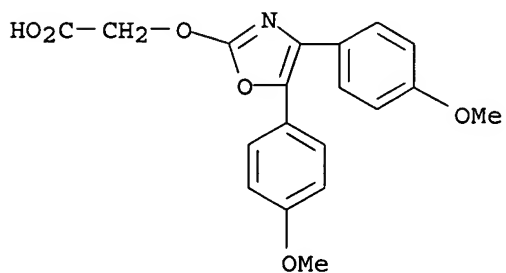
RN 49656-11-3 CAPLUS

CN Acetic acid, [[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]oxy]-, ethyl ester
(9CI) (CA INDEX NAME)



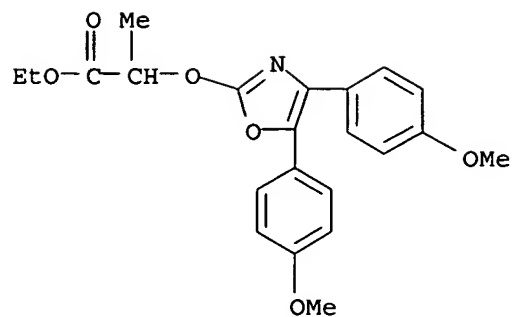
RN 49656-12-4 CAPLUS

CN Acetic acid, [[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]oxy]- (9CI) (CA INDEX NAME)



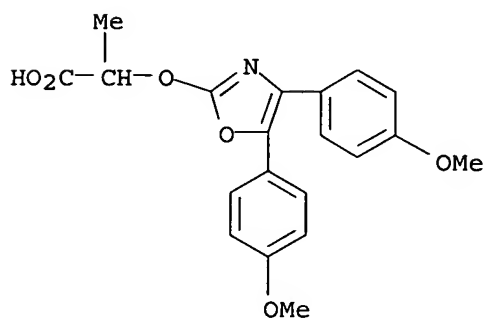
RN 49656-26-0 CAPLUS

CN Propanoic acid, 2-[[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]oxy]-, ethyl ester
(9CI) (CA INDEX NAME)



RN 49656-27-1 CAPLUS

CN Propanoic acid, 2-[[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-oxazolyl]oxy] - (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 49656-06-6

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
(reaction of, with mercaptoacetate)

RN 49656-06-6 CAPLUS

CN Oxazole, 2-chloro-4,5-bis(4-methoxyphenyl) - (9CI) (CA INDEX NAME)

